

補助事業番号 2021M-177
補助事業名 2021年度 オーダーメイド医療を実現する糖ヌクレオチドの合成システム開発
補補助事業
補助事業者名 名古屋工業大学 宮川 淳

1 研究の概要

糖鎖のオーダーメイド供給を実現するために必要な糖ヌクレオチドの合成法のシステム化を目指し、水系での反応方法の改善による高効率化、精製のシステム化について検討を行い、人による差がでない再現性の高い機械システムを構築した。そして、糖鎖の自在な修飾方法を利用することで糖鎖に関わる病気の解明やその治療を可能にする。開発したシステムの汎用性を示すため、糖誘導体を用いて、抗腫瘍性を有する糖ヌクレオチドを1段階反応によって合成した。本システムによって合成された糖ヌクレオチドが糖鎖の供給を可能にし、オーダーメイド糖鎖医薬の実現を目指す。

2 研究の目的と背景

第三の生命鎖として期待されている糖鎖は、多くの生命現象を制御している重要な分子であることが明らかになってきている。しかし、生物試料から採取できる糖鎖は極微量であり、構造均一な糖鎖を得ることは困難であり、その機能の詳細な解明と利用には、十分量の糖鎖の供給が必須である。糖鎖合成技術は進歩しているが、少数の熟練した研究者が自在に糖と糖を連結する反応やその誘導体の合成を可能にしているのみであり、核酸やアミノ酸のようなオーダーメイド合成による試料の提供は行われていない。また化学合成には未だ問題があり、直線的な繰り返し構造の糖鎖は合成できるが、分岐鎖を有する複雑な糖鎖の合成や生体から入手した複雑な糖鎖の修飾は困難である。一方、位置・立体選択的に糖鎖を付加できる酵素による糖転移反応は、複雑な糖鎖の直接修飾が得意であり、化学合成の苦手な部分を補うことができる。そのため、化学合成と酵素合成をハイブリットにした合成法によって、糖鎖の機能化や糖鎖医薬の生産にも応用可能な手法を提供する。

本研究では、医薬品として期待される糖鎖のオーダーメイド供給を可能にするため、基盤となる合成手法の開発を行う。酵素による制御された反応を利用するため、基質となる糖ヌクレオチドの合成をシステム化して供給可能にし、化学・酵素による複合合成による糖鎖の高機能化による糖タンパク質医薬や抗がん剤の実現を目指す。

3 研究内容 (<http://www.ach.nitech.ac.jp/~organic/yamamura/jka1.html>)

(1) 糖ヌクレオチドの合成システムの開発

糖ヌクレオチドの合成方法として、当研究室で開発した1段階反応による糖とヌクレオチドの結合反応を利用して、糖ヌクレオチドを1時間、最高収率81%でUDP-Glcを得ることに成功した。また反応条件および精製方法について、プロトコール化することにより、簡便に合成できる手法と

した。



図2. 中圧精製システム



図1. UDP-Glcの合成

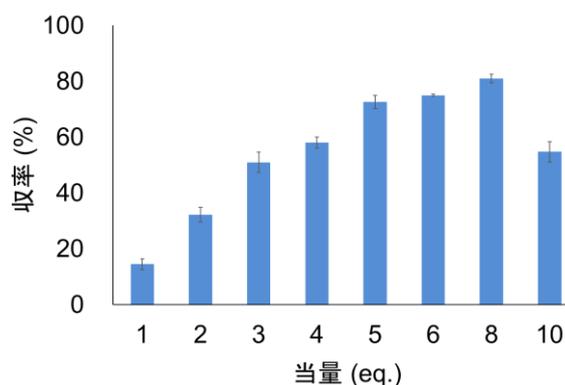


図3. Glcの当量によるUDP-Glcの収率

(2) 実用性の調査

① 本システムの応用範囲の調査研究

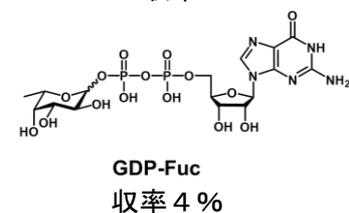
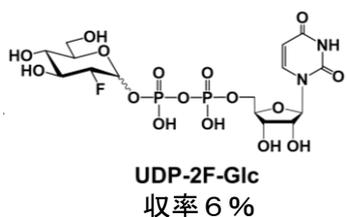


図4. 生理活性糖ヌクレオチド

本合成システムを、フッ化糖とUDPおよびL体の糖とGDPに適用した結果、低収率であったが、それぞれ6%、4%で単離することができた。本合成システムは、まだ改善の余地が残されているが、プロトコールにしたがって反応・精製を行うことで糖ヌクレオチドが得られることが実証された。今後、更に異なる糖およびヌクレオチドを利用して応用範囲を広げていく。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

本合成システムは、オーダーメイドで糖ヌクレオチドを提供するという目的を一定の範囲で可能になった。しかし、更に十分な役割を果たすには、適用範囲の拡張および更なる精製方法の開発が必要であり、今後の研究開発によって達成する。その結果、糖鎖を利用した医薬品の自在な修飾や改変による機能向上や新規医薬品の開発に応用されると期待できる。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

本合成システムの元となる研究は、2016年の1段階反応の発見から始まり、2020年に報告した研究論文から派生した初期の開発段階だと位置づけられる。また、その中でも適用範囲を広げる基礎的な部分について、未だ習熟しておらず、検討が必要であると考え。その際に、1段階反応で合成を行うだけでなく、ワンポットで合成を行うようにすることで新しい反応の開発を可能にし適用範囲を広げていく。その研究の中でも、本合成システムを活用し、迅速に研究開発を行っていく。そして、更に詳細な検討を行っていくことで、より実用的なものになる。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

学会発表

1. 第40回日本糖質学会年会(2021年10月)、糖ヌクレオチドの一段階合成を利用したUDP-GlcN3/GlcNAcの合成
2. 第40回日本糖質学会年会(2021年10月)、UDP-ガラクトースの合成反応における立体選択性に対する塩添加の効果
3. 第17回 糖鎖科学中部拠点 若手のカフォーラム(2022年1月)、一段階反応によるUDP-グルコースの効率的な合成

7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

該当なし

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

該当なし

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名: 名古屋工業大学

住 所: 〒466-8555

愛知県名古屋市昭和区御器所町

担 当 者: 准教授 宮川 淳(ミヤガワ アツシ)

担 当 部 署: 工学部生命・応用化学科(コウガクブセイメイ・オウヨウカガクカ)

E - m a i l: miyagawa.atsushi@nitech.ac.jp

U R L: <http://www.ach.nitech.ac.jp/~organic/yamamura/>